UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936. — N° 92

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT PAR LA DIODOTYROSINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 17 février 1936

PAR

Jean-Marcel GOUX

Né à VALENCE-D'AGEN (Lot-et-Garonne), le 10 juillet 1909.

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur..... *Président.*

JEANNENEY, professeur.....

DE GRAILLY, agrégé..... *Juges.*

FONTAN, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

—

1936

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543912_0042

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1935-1936. — N° 92

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT PAR LA DIODOTYROSINE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 17 février 1936

PAR

Jean-Marcel GOUX

Né à VALENCE-D'AGEN (Lot-et-Garonne), le 10 juillet 1909.

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur..... *Président.*
JEANNENEY, professeur.....
DE GRAILLY, agrégé..... *Juges.*
FONTAN, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly
—
1936

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Anatomie pathol. et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique	C. SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	DUBECQ

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N.	Chirurgie générale	CHARRIER.
id.	DUFOUR.	id.	LOUBAT.
Physiologie	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DE GRAILLY.	Physique médicale	WANGERMEZ.
id.	FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine opératoire	PAPIN.	Physique médicale et pharmaceut. que	WANGERMEZ.
Accouchements	RIVIÈRE.	Botanique	GIRARD.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Pharmacie chimique	VITTE.		

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

MORT AU CHAMP D'HONNEUR

A MA MERE

Ce faible témoignage de toute ma reconnaissance.

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Docteur Gabriel HIRTZ

En remerciement de ses conseils amicaux.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur PESME

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Qui a bien voulu s'intéresser à notre travail et nous témoigner sa confiance.

A Monsieur le Professeur JEANNENEY

Chirurgien des Hôpitaux,
Chirurgien adjoint du Centre régional contre le cancer,
Membre correspondant de la Société de Chirurgie de Paris,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous a fourni les bases de ce travail et qui a pris une grande part dans notre formation médicale. Nous voudrions qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. CREYX

Professeur d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de notre respectueux attachement et de notre reconnaissance pour son enseignement, ses conseils et pour la bienveillance qu'il nous a témoignée en s'intéressant à notre avenir professionnel

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT PAR LA DIODOTYROSINE

INTRODUCTION

La « diodotyrosine » est utilisée en thérapeutique depuis 1929. Elle était connue depuis longtemps des chimistes, puisque Berthelot écrivait déjà en 1911 : « J'ai pu constater que la diodotyrosine est très bien tolérée par l'homme et les animaux; rien ne s'oppose donc à ce qu'on aborde l'étude de ses propriétés thérapeutiques. »

Il fallait attendre les travaux de Harrington, Kendall et Foster pour que cette substance, mise en évidence par eux dans le tissu thyroïdien, pût être considérée comme un médicament actif dans la maladie de Basedow.

Après eux, Abelin et ses élèves, B. Komerell, Schurmeyer et Wissman, Sainton et Simonnet, ont étudié l'action de ce médicament sur l'animal et précisé les résultats de son emploi chez l'homme, notamment dans les divers symptômes de la maladie de Basedow.

Nous essaierons, dans ce travail, de dégager une idée d'ensemble des opinions des nombreux auteurs qui ont employé la diodotyrosine, dans le traitement du « goitre exophtalmi-

que » et des hyperthyroïdies. C'est cette idée qui nous a fourni les règles d'application de ce médicament dans ces mêmes affections, que nous avons étudiées et suivies dans le service de M. le Professeur Jeanneney.

Ce sont les travaux du Professeur Labbé et de ses élèves qui nous ont conduit à en essayer les effets dans les états d'hypersympathicotonie, dont les relations avec les troubles thyroïdiens ne sont pas toujours évidentes.

CHAPITRE PREMIER

LA DIODOTYROSINE

L'hydrolyse alcaline de la glande thyroïde, ou des protéines thyroïdiennes, donne deux fractions qui représentent la presque totalité de l'iode thyroïdien.

Dans l'une, acido-insoluble, l'iode est présent sous forme de tyroxine; dans l'autre, acido-soluble, l'iode est présent sous forme de diodotyrosine.

Revoyons la composition chimique de la glande thyroïde :

Eau et éléments minéraux :

Eau : elle varie, pour Zunz, entre 64 et 83 p. 100;
Cendres, 2 à 5 p. 100;
Soufre, 1,8 p. 100;
Azote, 12 à 14 p. 100 (tous ces éléments évalués pour 100 grammes de tissus secs).
Phosphore, 0,5 à 1,8 p. 100.

Nous verrons d'autre part que le phosphore thyroïdien est partiellement engagé à l'état de combinaison protéique dans le nucléo-protéide, qui contient 0,16 p. 100 de phosphore.

Lipides thyroïdiens. — 7 à 13 p. 100 des tissus frais. Leur nature chimique n'a pas été déterminée. Meyer rapporte que l'extrait alcoolique obtenu en partant du tissu thyroïdien sec contient une certaine quantité d'iode (Iscovesco).

Protéines. — Sont trouvées dans la thyroïde à l'état de protéines iodées. Rutnow, et, après lui, Gourlay, Notkin, et enfin Hutchinson, précèdent dans leurs travaux Oswald, qui, en 1899, obtient une thyroglobuline du genre de la myosine

non phosphorée, soufrée et légèrement iodée, un nucléo-protéide phosphoré.

On trouve encore des amines en quantités infinitésimales, de l'inosite, du glycogène, du glutathion réduit, enfin des ferments : oxydases, catalases, lipases et mucinases.

Nous venons de voir l'iode revenir plusieurs fois dans la composition glandulaire.

L'IODE THYROIDIEN

En 1895, Baumann démontre que l'iode est un constituant normal de la thyroïde. Et c'est dans la thyroïde que la teneur en iode est de beaucoup la plus élevée, puisqu'elle contiendrait le sixième de l'iode total de l'organisme. Cette glande fixe l'iode normalement et le concentre; mais sa teneur est sujette à des variations. L'hyperfonctionnement par vicariance détermine chez le chien un accroissement de 20 à 40 p. 100 (Black, Hupper et Rogers).

Sainton et Simonnet se sont livrés à des recherches en vue de fixer les caractéristiques anatomo-pathologiques du goitre après examen histologique : la teneur en extrait sec, en iode total pour 100 grammes d'extrait sec, en iode acido-soluble et acido-insoluble pour 100 grammes d'extrait sec, et le rapport de l'iode acido-soluble et acido-insoluble à l'iode total. Les résultats obtenus les ont conduits à la conclusion suivante : il est impossible de faire état de la teneur en iode total ou thyroxinien pour juger de l'état fonctionnel d'une glande pathologique, car les valeurs en iode thyroxinien sont extrêmement variables pour des cas cliniques semblant très proches.

La teneur thyroïdienne en iode est soumise à des variations. Elle est influencée par de nombreuses causes individuelles ou extérieures. Par exemple, la proximité de la mer,

les saisons, l'été surtout, l'alimentation parfois, influeraient pour certains sur l'augmentation de la teneur en iode du corps thyroïde. En outre, pour la même glande, certaines parties, en particulier la substance colloïde, seraient plus riches en iode. C'est pour cette dernière raison que l'on doit, lorsqu'on veut doser l'iode thyroïdien, prendre le corps thyroïde dans la totalité et traiter la glande tout entière : celle-ci est dissoute au bain-marie dans la soude binormale; on porte la solution à un volume donné, et on effectue le dosage sur une partie déterminée. On procède d'abord à la minéralisation : on obtient des composés iodés minéraux, que l'on transforme en iodates par le brome en milieu acide. On ajoute de l'iodure de potassium, et l'iode est mis en liberté :

$$5\,KI + IO^3H + 5\,HCl = 3\,I^2 + 5\,KCl + 3\,H^2O.$$

Par conséquent, un atome d'iode thyroïdien donne naissance à six atomes d'iode. L'iode libéré est titré volumétriquement par le thiosulfate de soude; colorimétriquement, en solution chloroformique.

Cet iode thyroïdien, dans la thyroïde normale, n'existe ni à l'état libre, ni à l'état minéral. Une petite partie, d'après Meyer, se trouverait sous forme lipidique. Mais la presque totalité de l'iode est combinée aux protides : la thyroxine et la diodotyrosine, acines aminés, iodés, résultent de l'hydrolyse alcaline de ceux-ci, et en particulier de la thyroglubiline. On pense que la majeure partie de l'iode thyroïdien serait fixée sur deux acides aminés aromatiques, la thyroxine et la thyronine; une petite quantité d'iode ferait partie intégrante de la masse cellulaire thyroïdienne.

L'iodothyrine, produit d'hydrolyse acide. — Baumann avait cru pouvoir isoler par hydrolyse un composé bien défini : l'iodothyrine; sa teneur en iode varie de 9 à 13 p. 100; ce n'est donc qu'un mélange. L'iodothyrine est insoluble dans l'eau neutre ou acide, soluble dans les alcalins. Elle n'offre d'intérêt que par sa richesse en iode organique.

La thyroglobuline. — Oswald (1899) sépara une matière protéique iodée : l'iodothyroglobuline. On peut l'obtenir soit par précipitation par le sulfate d'ammoniaque, soit par précipitation en milieu acide. C'est une substance amorphe, au poids moléculaire de 8.000.

Obtenue par dialyse, sa solution dans l'eau distillée précipite :

— par HCl dilué;
— par l'acide acétique dilué;
— par addition de deux volumes d'alcool;
— par les réactifs généraux de précipitation des protides;
— par demi-saturation au moyen de sulfate d'ammonium.

La dessiccation à 80 degrés rend la thyroglobuline insoluble dans l'eau. Son hydrolyse acide prolongée donne un insoluble qui a une teneur en iode de 15 p. 100 environ. Son hydrolyse alcaline permet d'obtenir la thyroxine et la diodotyrosine. Elle est fermentescible par la pepsine, la trypsine et l'érepsine. L'action fermentaire prolongée aboutit à une minéralisation complète de l'iode.

On a hésité sur la nature de la thyroglobuline : le fait que sa composition centésimale varie fort peu, que les précipités obtenus en traitant par l'alcool, par l'acide acétique, par l'acétone, une même solution de thyroglobuline ont une composition centésimale identique, semble plaider en faveur d'une substance chimique définie. Cependant, les thyroglobulines seraient différentes d'une espèce à l'autre, ce qui résulterait de certains travaux basés sur l'emploi de sérums précipitants.

On a pu identifier dans les produits d'hydrolyse acide de la thyroglobuline : l'arginine, l'histidine, la lysine, l'acide glutamique, la tyrosine, le tryptophane, le glycocolle, l'alanine, la leucine, la phénylanine, l'acide aspartique. Mais les principaux acides aminés vecteurs d'iode, ceux, par conséquent, qui nous intéressent particulièrement, sont la tyrosine et la diodotyrosine.

La thyroxine considérée au point de vue chimique.

La thyroxine a été, en 1919, isolée par Kendall sous forme d'une substance cristallisée. Il employa une méthode aujourd'hui abandonnée à cause de son faible rendement, méthode de précipitation, qui comporte au moins une cinquantaine d'opérations : on obtient une thyroxine purifiée mais en quantité infime puisque 100 kilogrammes de glandes fraîches ne donnaient que 1 gramme de thyroxine.

En 1927, Harrington trouva une nouvelle méthode d'extraction de la thyroxine. Il obtient un hydrolysat barytique du tissu thyroïdien, qui, par acidification, précipite. Le précipité, traité à l'ébullition par la baryte concentrée, laisse un insoluble contenant la thyroxine. On traite cet insoluble par la soude : l'addition d'alcool et d'acide acétique précipite la thyroxine brute, que l'on purifie ensuite. Cette méthode donne un rendement 25 fois plus grand que le procédé de Kendall et est beaucoup plus rapide.

Quelle est la constitution de la thyroxine ?

Harrington et Barger ont démontré qu'au lieu du noyau indolique que Kendall et Osterberg avaient attribué à la thyroxine, ce qui le rapprocherait du tryptophane, celle-ci contient un noyau phénolique qui l'apparente à la tyrosine. On peut considérer la thyroxine comme étant un dérivé tétraïodé de la parahydroxyphényltyrosine.

La thyroxine, que Barger et Harrington ont réussi à obtenir synthétiquement, se présente sous l'aspect d'une poudre micro-cristalline, blanche, inodore et insipide.

Si on chauffe la thyroxine à raison de 10°C. par minute, on trouve que le point de fusion est de 250°C.

La thyroxine présente deux maxima d'absorption spectrale, l'un à 3.000 unités Angström et l'autre à 4.33 unités Angström.

La thyroxine ne se dissout que dans les alcalis dilués. Contenant un groupe AzH^3 et deux groupements pouvant jouer

le rôle d'acide, elle forme deux sortes de sels : ceux d'acides sont le moins solubles.

Les réducteurs enlèvent facilement l'iode de la thyroxine.

La diodotyrosine considérée au point de vue chimique.

La diodotyrosine a été extraite des produits d'hydrolyse de certains protides iodés naturels, particulièrement de corallines marines. Elle offre l'aspect d'un solide d'un blanc neigeux, cristallisé en fines aiguilles.

La diodotyrosine se prépare en saturant à 0°C. par un excès d'iode une solution sodique de iodotyrosine.

La tyrosine est dissoute dans quatre molécules environ de soude normale. Cette solution est additionnée d'iode (4 molécules) peu à peu et sous forte agitation. Au cours de cette addition, il se forme une gelée homogène transparente qui se forme en masse de micro-cristaux en présence d'un excès d'iode. La masse micro-cristalline est lavée à l'eau, puis dissoute dans de la potasse diluée. L'addition acétique à cette solution donne une diodotyrosine purifiée (Oswald).

Le point de fusion de la diodotyrosine est de 204°C. Elle est soluble dans l'eau à 15°C. à raison de 1 p. 347. Elle perd facilement son iode.

La présence de diodotyrosine dans les produits d'hydrolyse alcaline du tissu thyroïdien ou de la thyroglobuline a été démontrée à différentes reprises (Ingvaldsen et Cameron, Harrington et Randall, Foster).

Rapports chimiques entre la thyroglobuline, la thyroxine et la diodotyrosine.

Quelle place occupent dans l'endocrinie thyroïdienne la thyroglobuline, la thyroxine et la diodotyrosine ?

Dans le sang circulant, on ne trouve ni iode minéral, ni diodotyrosine, ni thyroxine, mais de l'iode organique protidique. Cet iode organique est-il engagé dans la molécule de thyroglobuline ?

On injecte à un lapin de la thyroglobuline à plusieurs reprises. En mettant du sérum humain en présence de sérum de lapin ainsi préparé, on trouve le seuil de la précipito-réaction. D'après ces expériences, on décèle la présence de thyroglobuline dans la lymphe et le sang veineux efférents de la thyroïde, mais non dans la lymphe du canal thoracique et des membres ni dans le sang artériel.

Puisque l'iode thyroïdien est à l'état protidique, il est très vraisemblable que thyroxine et diodotyrosine sont élaborées en partant de la thyroglobuline. Peut-être s'agit-il d'une de ces hydrolyses diastasiques comme on en voit tant d'exemples en biologie.

Harrington et Barger regardent la diodotyrosine comme un intermédiaire dans la synthèse de la thyroxine : celle-ci serait probablement formée par l'accouplement de deux molécules de diodotyrosine avec perte d'un chaînon d'un côté. Cette suggestion, non vérifiée, est cependant acceptée comme une hypothèse raisonnable.

Abelin, lui, pense que l'activité physiologique de l'hormone thyroïdienne est la résultante des effets antagonistes de la diodotyrosine et de la thyroxine normalement en équilibre. Cet équilibre est détruit dans les états pathologiques de la glande thyroïde, l'hyperthyroïdisme étant associé à une prépondérance de la thyroxine, le myxœdème à un excès de diodotyrosine. Il y aurait donc des thyroglobulines riches en thyroxine et d'autres riches en diodotyrosine.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET DYNAMIQUES DE LA DIODOTYROSINE

Action opposée à celle de la thyroxine.

La diodotyrosine a été étudiée expérimentalement par Abderalden et Wertheimer, et Harrington, qui la considère comme la substance même de la thyroïde. Les auteurs alle-

mands ont montré qu'elle agissait favorablement sur la métamorphose du têtard et de l'axolotl. On obtient par son action le développement rapide des œufs d'oursins.

Zwell alimente, pendant des semaines, avec de la diodotyrosine ajoutée au régime normal, des rats qui se développent normalement, sans qu'on note de symptômes thyréotoxiques.

Abelin et ses élèves ont tendu à prouver qu'elle était un antagoniste de la thyroxine, et que la glande, qui sécrétait les deux, se trouverait, dans le cas des hyperthyroïdies, en face d'une prédominance de la thyroxine. Ils ont montré qu'elle était capable de modifier le surplus de thyroxine existante, de neutraliser, dans une certaine mesure et à certaines doses, les effets de l'hyperthyroïdisation.

C'est ainsi que, chez un rat, dont l'examen du métabolisme basal montre des élévations de + 52,6, + 98, + 153, 3 p. 100, en dernier, ne fut plus que de : + 56, + 89,6, + 61,4, + 67, 1 p. 100, si on continue le traitement thyroïdien en ajoutant la diodotyrosine.

Abelin montra en outre que le traitement combiné permet avec une alimentation sucrée de déceler dans le foie une teneur en glycogène de 2,52 p. 100, tandis qu'avec la même dose de corps thyroïde et même alimentation, sans diodotyrosine, on ne trouve plus de glycogène.

La diodotyrosine est capable, pour le même auteur, de faciliter l'accumulation dans la glande de colloïde; par conséquent, cette substance se comporte tout différemment de l'iodure de potassium, qui, selon Gray et Loeb, stimule la croissance épithéliale et la liquéfaction de la colloïde. Les animaux de laboratoire traités avec des injections de lobe antérieur de l'hypophyse montrent au niveau de la thyroïde une disparition de la colloïde (ou une quantité très petite de cette substance), tandis que l'adjonction ou l'administration simultanée de diodotyrosine rend à peine visible cet effet des injections de lobe antérieur. La diodotyrosine s'est montrée en général à Abelin et à ses collaborateurs comme inhibitrice de l'action activante de la glande thyroïde.

L'action de la diodotyrosine sur la métamorphose est la même pour tous les auteurs : une action de trophicité générale.

L'action de la thyroxine est différente puisque Ungar et Zerlin lui attribuent une action inhibitrice, aux doses fortes, et stimulante, aux doses faibles, sur le développement des œufs d'oursins.

Effets comparés de l'iode, de la thyroxine, et de la diodotyrosine.

Sainton et Simonnet ont bien étudié les effets comparés de l'iodure de potassium, thyroxine, et diodotyrosine. Leur expérimentation a porté sur des gallinacés :

1° Une poule de 2 kilos reçoit chaque jour pendant un mois et demi 2 centigrammes d'iode sous forme de solution de Lugol, soit en tout 0,90 d'iode. Elle perd environ 600 grammes, ses plumes deviennent sèches et ne tombent pas, la crête se recroqueville, il y a diarrhée profuse et mort.

2° Une poule de 1.200 grammes reçoit 1 milligramme de thyroxine pendant vingt et un jours, soit 14 milligrammes d'iode. L'animal maigrit rapidement et avait perdu 1/6 de son poids au moment de sa mort. Il devient irritable, combatif, son regard et brillant, il présente du tremblement intermittent, sa formule sanguine se modifie. Il y a diminution des hématies et de la teneur en hémoglobine et augmentation des leucocytes. A la période terminale apparaît la parésie des pattes, et l'animal meurt de convulsions.

3° Une poule de 1.700 grammes reçoit quotidiennement 10 centigrammes de diodotyrosine pendant vingt-trois jours, puis 0 g. 20 pendant cinquante-quatre jours, puis 1 gramme pendant dix-sept jours, soit 37,50 de diodotyrosine ou 18 grammes d'iode. Le poids est passé de 1.700 à 1.900 en un mois et demi, et il était de 1.950 grammes à la fin du traitement. Légère action sur les phanères.

4° *a*) On donne 1 milligramme de thyroxine associé à

10 centigrammes de diodotyrosine : chute de plumes, perte de poids, cachexie, convulsions en un mois, avec 24 milligrammes de thyroxine et 2,40 de diodotyrosine.

b) On donne 1 milligramme de thyroxine associé à 20 centigrammes de diodotyrosine en vingt et un jours : blanchiment des plumes, perte de poids. On cesse le traitement immédiatement, l'animal reprend du poids, 36 grammes en dix-huit jours, mais le blanchiment continue avec intensité et reproduit le plumage des hyperthyroxinies lentes. Formule sanguine : mêmes variations.

On peut tirer les conclusions suivantes : l'iode administré sous forme de thyroxine, de diodotyrosine ou d'iode minéral exerce des actions bien différentes. Tandis qu'à faibles doses (15 mg.) l'iode thyroxinien entraîne la mort rapide de l'animal, il faut environ 1 gramme d'iode minéral pour obtenir le même résultat. Par contre, avec de la diodotyrosine, la dose de 17 grammes d'iode, non seulement ne s'est pas montrée toxique au bout de près de quatre mois de traitement, mais elle favorise le développement de l'animal.

Dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placé, la diodotyrosine ne s'oppose pas à l'action de la thyroxine dont les effets s'exercent dans les mêmes conditions de temps et d'intensité que si elle était donnée seule.

Mais si leur action ne s'oppose pas, on est tout de même en droit d'affirmer que leurs effets sont opposés. Ces données expérimentales ont conduit à l'utilisation de la diodotyrosine dans les états hyperthyroïdiens. Nous allons en voir les résultats. Ces résultats et les conclusions expérimentales qui opposent thyroxine et diodotyrosine nous ont amené à étudier l'action de cet acide aminé dans les états d'hypersympathicotonie.

CHAPITRE II

LA DIODOTYROSINE DANS LA MALADIE DE BASEDOW ET LES GOITRES AVEC HYPERTHYROIDIE

« Le traitement médical de la maladie de Basedow, a dit M. le Professeur Mauriac, et j'entends le traitement iodé, ne guérit pas les basedowiens. Il les fait vivre en les ramenant à la normale, comme l'insuline fait vivre les diabétiques. Maïs les vrais basedowiens qui ne veulent tâter que des drogues sont leurs esclaves, non par accoutumance, mais parce que la médication n'est que de suppléance passagère. »

C'est dans cet esprit que nous abordons l'étude de l'action de la diodotyrosine dans le goitre exophtalmique.

Sur la spécificité de la diodotyrosine dans la maladie de Basedow.

Certains auteurs ont voulu attribuer à ce médicament une action spécifique. C'est ainsi que Kommerell, en 1931, rapporte l'observation de quatre maladies de Basedow soumises à la diodotyrosine, et nettement améliorées dans leurs symptômes, surtout le métabolisme basal, qui revient en quelques jours à la normale. L'effet obtenu n'est pas, pour lui, à mettre sur le compte de l'iode, car avec la solution classique on n'obtient pas de résultats pareils. Mais le médicament doit être continué très longtemps, car son effet est transitoire.

Schunmeyer et Wismann confirment ces bons résultats : chute du métabolisme, même très élevé, amélioration subjective générale, chute du pouls, augmentation du poids corporel, tous signes qui tendent à se maintenir malgré les oscillations du métabolisme basal. Certains malades reprennent leur activité, ou, dans d'autres cas, on peut soumettre les malades à une opération. En un mot l'action est supérieure aux iodures, quant à l'influence sur le métabolisme, et à ses bons résultats généraux obtenus en peu de temps. Ce résultat heureux est transitoire, et il faut revenir au médicament toutes les fois que les symptômes tendent à s'accentuer de nouveau. Ces auteurs concluent à la spécificité de cette substance dans le traitement des états hyperthyroïdiens que l'on rencontre dans la clinique.

Ce n'est pas l'avis de M. le Professeur Dautrebande, qui a bien voulu nous confirmer son opinion, qu'il exprime avec le Docteur Delcourt-Bernard. Celui-ci, s'inspirant du fait que l'iode administré au cours des états hyperthyroïdiens se combine vraisemblablement sous forme de diodotyrosine pour exercer son action sur la sécrétion thyroïdienne, pense qu'il vaut mieux fournir au malade la combinaison toute faite. Il observe que cette médication est en général bien tolérée. Son action immédiate sur le métabolisme de base est pour lui du même ordre que l'action des iodures aussi bien que son heureuse influence sur les symptômes généraux de l'hyperthyroïdie.

Son action dans les cas compliqués.

Des cas compliqués de diabète, pyélites, coma menaçant, ont été observés et traités par Stelnitz et Than, qui rapportent les heureux résultats de la diodotyrosine dans ces affections. Ils proposent une administration intermittente de la diodotyrosine par périodes de deux semaines, avec pauses de sept jours. Cette façon de faire leur a donné des succès stables ou de bonnes préparations à l'opération. Ils don-

nent habituellement 0 gr. 10 à 0 gr. 30, en commençant d'habitude par deux demi-tablettes par jour selon la gravité du cas particulier.

Variations de posologie et résultats.

M. Fr. Gunther a appliqué ce traitement dans 20 cas et a noté, peu de jours après, une chute nette du métabolisme basal avec une amélioration de l'état général et régression de symptômes nerveux accompagnant les états hyperthyroïdiens. Le pouls se ralentit et le poids augmente. Des cas où il y avait seulement tachyarythmie avec hypermétabolisme de 56 p. 100 environ se sont améliorés très vite sous la même influence thérapeutique, l'électrocardiogramme revint à la normale et le métabolisme tomba à 14 p. 100 avec un bon état général, tout ceci en quatorze jours au maximum.

Les doses sont les mêmes que celles de Stelnitz et Than, variant dans la règle avec la sévérité du cas à traiter quoique des auteurs comme Schittenhelm soient partisans de doses très petites. Cet auteur note en plus la possibilité de diminuer après une pause la dose efficace du médicament tout en maintenant les bons effets obtenus. Beaucoup de malades qu'il a ainsi préparées à l'opération ont refusé celle-ci, étant donné leur état général excellent.

A. Buresch, étudiant l'effet immédiat de la diodotyrosine sur le métabolisme basal chez l'homme, note dans les deux premières heures de l'administration une chute de + 42 à + 27 p. 100 et de + 44 à + 22 dans un autre cas. Les effets cliniques sont les mêmes que ceux déjà relatés par les autres auteurs : amélioration nette des troubles subjectifs des malades, calme psychique, amélioration du sommeil, des sueurs, de l'anorexie, avec souvent une diminution de la circonférence du cou. L'auteur a traité 30 malades, qu'il a pu revoir de cinq à douze mois après. Certains étaient guéris, d'autres gardaient un état général excellent avec un poids normal, un métabolisme basal normal ou presque.

Des femmes en période ménopausique bien qu'apparemment bien portantes, gardaient un hypermétabolisme; elles réalisaient un faux basedow pluriglandulaire, relevant d'un traitement par la folliculine.

A. Buresch a noté encore le fait très important en pratique que la diodotyrosine donne ses effets heureux même quand le malade continue son travail à la maison ou en dehors d'elle.

Sur un cas de myxœdème consécutif a l'administration de diodotyrosine.

L'efficacité de la diodotyrosine est bien démontrée par MM. les Professeurs Parhon et Baillif, qui, à leur premier essai, obtiennent chez une basedowienne avec goitre, tachycardie à 140, exophtalmie, amaigrissement, métabolisme basal à + 80 p. 100, une régression rapide de ces divers symptômes.

Continuant le médicament, la malade voit apparaître une série de troubles du type myxœdémateux : frilosité, raucité de la voix, attitude somnolente, douleur lombaire, perte d'agilité, indifférence, règles allongées. On suspend le traitement, et, en quinze jours, la malade revient à la normale. En dehors de son influence sur les symptômes cardiaux du goitre exophtalmique, la diodotyrosine peut encore exercer une influence bienfaisante sur certains troubles que l'on rencontre dans cette affection. C'est ainsi que le Docteur Coulon signale un cas de diarrhée profuse accompagnant une hyperthyroïdie avec grosse irritabilité et insomnie amendée rapidement par l'administration de 20 centigrammes de diodotyrosine par jour. Les symptômes nerveux de l'hypermétabolisme s'atténuent en même temps jusqu'à guérison complète maintenue par des cures successives.

Citons enfin les conclusions que le Docteur Comera tire d'un travail effectué dans le service de M. le Docteur Sainton.

Sur 14 cas traités, dont 12 sont des goitres basedowifiés avec un métabolisme variable (de + 100 p. 100 dans quelques

cas) et qui présentent le tableau clinique de la maladie de Basedow, les résultats sont les suivants :

Après administration de 0 gr. 10 à 0 gr. 30 par jour :

1° Abaissement du métabolisme basal de 100 p. 100 à 15 p. 100;
2° Augmentation rapide du poids;
3° Diminution de la tachycardie; action favorable sur l'état psychique et l'émotivité;
4° Tremblements et exophtalmie atténués.

INDICATION DE LA DIODOTYROSINE DANS LES MALADIES DE BASEDOW ET LES GOITRES

Sa supériorité sur le traitement iodé.

En résumé, la diodotyrosine nous apparaît comme un médicament, sinon spécifique, du moins très actif, dans tous les cas de maladie de Basedow. Elle agit sur les symptômes cardinaux et accessoires :

1° Dans les formes légères où le métabolisme ne dépasse pas 20 à 25 p. 100;
2° Dans les formes moyennes avec métabolisme de + 25 à + 40 p. 100;
3° Dans les formes graves : goitres dégénérés, goitres toxiques, avec métabolisme élevé et symptômes accusés.

Dans les deux premiers groupes de cette classification, adoptée par M. le Professeur Jeanneney, on peut considérer son action comme curatrice.

Dans le troisième groupe, elle agit en préparant la malade à l'opération ou à la radiothérapie. Elle permet de suivre les récentes opérées pour lesquelles la chirurgie n'a pas été radicale.

Nous rapporterons l'observation d'une malade de ce type, qui, après six mois, présentait une recrudescence de tachycardie et d'agitation, et pour laquelle nous avons institué un traitement par la diodotyrosine. Nous avons vu plusieurs malades dans la clientèle de M. le Professeur Jeanneney appartenant aux deux premiers groupes. La diodotyrosine nous a donné des résultats constants. Enfin, nous l'avons donnée à une malade actuellement enceinte de sept mois, et qui, atteinte de goitre exophtalmique, que l'on peut ranger dans le deuxième groupe, supporte très bien sa grossesse.

Les avantages de la diodotyrosine sur l'iode nous apparaissent comme très appréciables. Elle nous permet de traiter toutes les formes de Basedow, alors que l'iode n'a pas la même fixité et la même généralité dans son action.

Il y a des iodorésistances, et nous rapportons l'observation d'une malade réfractaire à toute médication iodée qui fut très nettement améliorée par la diodotyrosine.

A côté des iodorésistances, il est des cas où l'iode, après une influence heureuse momentanée, n'agit plus. Vainement augmente-t-on les doses. Et d'ailleurs, la tendance actuelle en France s'exerce dans le sens d'une administration prudente de ce médicament.

Welti signale qu'à la suite du traitement iodé prolongé, la glande durcit et s'immobilise. L'examen histologique révèle des nécroses étendues. Il en revient, en somme, à l'opinion de Kocher, qui avait insisté sur les dangers qui résultent de l'emploi inconsidéré de ce médicament.

D'ailleurs, il semble que la médication iodée soit plus nocive dans les goitres basedowifiés, et surtout dans certaines formes d'adénomes toxiques, que dans les goitres dans lesquels il n'existe aucune formation nodulaire.

En effet, M. de Quervain professe que la plupart des goitres basedowifiés qu'il opère sont dus à l'abus d'un traitement iodé. Il en est de même de Bucher et Siner. L'iodbasedow peut survenir même à la suite d'application de pommades iodées ou d'injections de lipiodol. Caractérisée, en géné-

ral, par un syndrome basedowien léger, c'est-à-dire par tachycardie, tremblements, éclat du regard, parfois augmentation de volume du cou, diarrhée, sensation de chaleur, amaigrissement. Parfois, dans certains cas, l'hyperthyréose peut être tellement intense qu'elle donne lieu à des accidents mortels.

Rien de semblable n'est à redouter avec la diodotyrosine puisqu'aucun accident n'a jamais été signalé et qu'on est arrivé à donner des doses considérables d'iode par ce moyen sans remarquer le moindre malaise chez les malades qui en usaient ou chez les animaux en expérience.

CHAPITRE III

SUR D'AUTRES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DE LA DIODOTYROSINE

Son action dans les hémorragies de la ménopause.

Nous avons noté les effets et les règles d'application de la diodotyrosine dans le goitre exophtalmique. Son action ne doit pas s'arrêter à cette affection, puisque, dans une série d'observations, prises à l'Hôpital Saint-Louis, dans le service de M. le Docteur Bazy, M. Robert Second démontre le succès constant de ce médicament dans les métrorragies dite essentielles. Ces métrorragies peuvent être attribuées à des troubles glandulaires, elles seraient toujours pour l'auteur fonction de dysthyroïdie. Le mécanisme est explicable par l'interdépendance étroite des ovaires et du corps thyroïde. Les résultats sont si nets que M. Segond peut écrire qu'il a adopté le principe d'un « traitement systématique » par la diodotyrosine. « A l'heure actuelle, dit-il, toute malade se présentant à la consultation pour troubles métrorragiques et dont l'examen gynécologique ne semble déceler ni polype, ni fibrome, ni tumeur annexielle, est mise d'emblée à un traitement par la diodotyrosine. »

Ces malades se présentent en général comme des femmes de plus de 40 ans, qui depuis quelques mois se « dérèglent » en quantité, en durée, en date d'apparition. Elles ont un peu maigri, sont irritables, nerveuses, ont perdu le sommeil, sont sujettes à des palpitations, des sueurs profuses de la face et du cou. L'examen général montre une certaine volubilité

de la parole, un éclat vif du regard, une peau sèche, les cheveux cassants, de la tachycardie, une certaine élévation de la tension. Tous ces troubles sympathiques surviennent en général par bouffées accompagnant la métrorragie.

Le traitement consiste en administration de deux tablettes de 10 centigrammes de diodotyrosine par jour pendant les quinze jours qui précèdent la date présumée des règles, sans autre médication frénatrice des hémorragies. L'échec du traitement doit faire penser à une erreur de diagnostic et attirer l'attention sur un polype ou un fibrome possible.

Arrêt des hémorragies, diminution des troubles sympathiques, reprise du poids, tels sont les résultats immédiats en général.

Influence de la diodotyrosine sur les dysharmonies neuro-végétatives.

Ces métrorragies de la ménopause peuvent être attribuées à une cause thyroïdienne, « disthyroïdie » pour l'auteur. On peut rapprocher de cette forme les états parabasedowiens, les formes d'hyperthyroïdie fruste, les syndromes dits d'hypersympathicotonie. V. Bergmann parle de constitution thyréotique pour englober la masse des sujets offrant toutes les transitions du type normal au vrai basedowisme.

Pour Schachter, des malades de cette classe, présentant une instabilité psychomotrice nette, palpitant pour la moindre émotion, nerveux sans pouvoir se retenir, anxieux même, sont des « neuropathiques ». Il les considère comme des « formes frustes dont le syndrome est pauvre quant aux accents de chaque symptôme pris séparément ».

Ces instables sursensibles aux différents chocs de la vie sont améliorés un temps par des antinervins habituels, puis reviennent, car leur tempérament est resté le même.

Nul traitement radiothérapique ne doit être envisagé pour eux si l'on a soin de prescrire de petites doses d'iode sous forme de diodotyrosine.

C'est dans le même ordre d'idées que le Docteur Hirtz, de Bordeaux, a employé la diodotyrosine dans quelques cas d'hypersympathicotonie. Dans plusieurs observations de lui, que nous rapportons, l'épreuve à la quinine de Bran avait été négative; le corps thyroïde ne présentait pas d'hypertrophie ni de gonflement passager cliniquement décelable.

L'emploi de la diodotyrosine dans ces quelques cas a cependant permis d'enregistrer plusieurs résultats intéressants. On a pu noter une diminution nette de l'hypertonie sympathique.

Des indications de la diodotyrosine dans les exophtalmies sympathiques.

Action adjuvante de la thyroxine dans la production des exophtalmies sympathiques.

On comprend que la diodotyrosine soit de quelque utilité dans ces états lorsqu'on considère l'antagonisme de la diodotyrosine et de la thyroxine.

A propos des exophtalmies sympathiques indépendantes, expérimentalement et chez l'homme, de l'excitation du sympathique cervical, M. le Professeur Labbé et ses élèves ont vérifié que la thyroxine avait un rôle adjuvant manifeste dans la production de ces états. L'animal qui reçoit de fortes doses de thyroxine ne présente pas la moindre exophtalmie, mais il est plus facile de déterminer chez lui une exophtalmie expérimentale par excitation globale du sympathique.

Données expérimentales chez l'homme. — Observation de MM. Sainton et Hesse : « Une myxoedémateuse reçoit des injections successives de thyroxine, puis, pendant près de deux mois, une dose de 35 à 60 gouttes d'adrénaline par voie buccale. Sous l'influence de ce traitement, M. Sainton a observé une accélération du pouls, qui est monté jusqu'à 107,

une élévation de la pression artérielle et une exophtalmie manifeste. Ainsi, par une véritable sommation thyroxino-adrénalinique, dont M. Sainton avait montré la réalité dans ses recherches avec Simonnet, sur les gallinacés, il a pu déclencher une exophtalmie expérimentale. »

D'autre part, chez une malade ayant, pour des raisons particulières, absorbé des doses massives de thyroxine, nous avons, à deux reprises, la première fois par injection d'éphédrine, la deuxième fois par administration d'éphédrine, déterminé une protrusion du globe. Les expériences d'exophtalmie ephédrinothyroxinique ont été vérifiées sur l'homme tout récemment par C. I. Urecchia et Mme Ritzeanu.

Action adjuvante de la diodotyrosine dans le traitement des exophtalmies sympathiques.

Ces recherches physiopathologiques ont servi de base pour entreprendre le traitement de l'exophtalmie basedowienne.

Celle-ci se présente comme un témoin majeur des perturbations neurovégétatives. Ses caractères cliniques l'isolent entre toutes les exophtalmies. L'hyperthyroïdie n'est pas nécessaire à sa production. Cela est prouvé par les exophtalmies résiduelles; l'hyperthyroïdie n'est pas suffisante pour provoquer l'exophtalmie, qui apparaît comme indépendante des manifestations de la série basedowienne.

Il semble, dans ces états d'exophtalmie sympathique, que la diodotyrosine puisse avoir un rôle adjuvant en raison de son antagonisme pour la thyroxine. On l'associe aux sédatifs habituels du sympathique, mais, comme le dit M. le Professeur Labbé, « les traitements de ces syndromes neurovégétatifs se sont révélés assez longs; on doit donc attendre le recul du temps pour juger pleinement de leurs effets ».

Tout récemment, un article du Docteur Justin Besançon dans la *Presse médicale* nous indique que, dans cette exophtalmie sympathique, c'est par le traitement de l'hyperthyroïdie que l'on doit commencer. On continuera par l'action

des sympatholytiques. Les résultats actuels sont bons, incomplets ou négatifs. Il nous semble qu'ils pourraient être améliorés par l'emploi systématique de la diodotyrosine :

1° pour son action efficace dans l'hyperthyroïdie;

2° pour son action dans les troubles sympathiques cliniquement indépendants des troubles thyroïdiens.

Nous rapportons par ailleurs l'observation d'un malade qu'a bien voulu nous envoyer M. le Docteur Pesme. Nous avons commencé un traitement dans cet esprit. Il ne nous paraît pas assez prolongé pour juger pleinement de son effet.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

1° *Observations dues à l'obligeance de M. le Professeur Jeanneney.*

Observation I.

Préparation à l'opération d'un goitre basedowifié d'intensité moyenne

Mme Z... (B.), âgée de 40 ans, vient consulter, sur les conseils de son médecin traitant, en juillet 1935. Elle raconte avoir remarqué il y a un an une augmentation du volume de son cou et une exophtalmie légère, se plaignant en même temps de fatigue générale, d'irritabilité, de palpitations.

Elle avait maigri notablement; son métabolisme était à + 65 p. 100.

Traitée par l'hématothyroïdine et le lugol, il n'a pas été observé d'amélioration.

En l'examinant, on constate un corps thyroïde augmenté de volume; à l'examen des yeux, on note de l'exophtalmie avec tremblement des paupières fermées.

Le métabolisme recherché est à + 55 p. 100 (pouls, 110). Eréthysme cardiaque. Tachycardie. Le réflexe oculo-cardiaque recherché montre une accélération du rythme cardiaque.

On prescrit 10 centigrammes de diodotyrosine trois fois par jour.

La malade est couchée à la clinique.

Revue quinze jours plus tard, elle se déclare très améliorée. Elle ne sent plus sa fatigue; elle n'a plus de palpitations; elle est beaucoup moins irritable.

A l'examen, le volume du cou est sans changement. L'exophtalmie est stationnaire mais il n'y a plus de tachycardie et le pouls est à 90; le réflexe oculo-cardiaque est inchangé; le tremblement moins accusé; la malade a engraissé de 2 kilos. Le métabolisme est à + 45.

Elle accepte une opération qui est faite en deux temps dans les meilleures conditions.

Conclusion : Quinze jours de traitement par 0 gr. 30 par jour de diodotyrosine ont entraîné une amélioration très nette de tous les symptômes subjectifs. Une diminution du métabolisme basal, une augmentation du poids, ont permis une opération dans les meilleures conditions.

Observation II.

Amélioration d'un goitre basedowifié.

Le 3 novembre 1935, une malade vient consulter parce que, depuis six mois, elle présente des troubles nerveux et des palpitations. Elle est âgée de 43 ans.

A l'inspection, on remarque un corps thyroïde augmenté de volume. A l'examen des yeux, on note une forte exophtalmie; tremblement très marqué des doigts (pouls, 110); tachycardie. Réflexe oculo-cardiaque inversé. La malade pèse 52 kilos; elle a maigri de 4 kilos en deux mois.

Réglée à 13 ans, elle a 3 enfants vivants bien portants.

On prescrit 10 centigrammes, 3 fois par jour.

Le 1er décembre, poids, 54 kilos; la malade se sent beaucoup mieux, la tachycardie a disparu, le pouls est à 90.

Le 15 décembre, le poids est à 56 kilos; le goitre n'est pas modifié, mais les tremblements, la tachycardie, les palpitations, ont disparu; le pouls est descendu.

L'exophtalmie a fortement diminué. Le réflexe oculo-cardiaque recherché ne montre pas d'accélération des bruits du cœur.

On prescrit : diodotyrosine; 0 gr. 10 par jour pendant sept jours; repos d'une semaine; reprise.

Conclusion : Goitre basedowifié amélioré.

Observation III.

Sur un cas de dysthyroïdie.

Mme L... (F.), 40 ans. Vient consulter en juin 1935 parce qu'elle a très fréquemment des poussées de crampes douloureuses. Elle dort mal, se réveillant souvent couverte de sueurs. Son entourage a remarqué sa grande irritabilité. Elle est d'une nervosité excessive.

L'interrogatoire nous apprend que sa vie génitale a été marquée par trois fausses couches qui ont précédé une grossesse à terme qui a donné un fils mort à 6 ans. Réglée à l'âge de 12 ans, pendant trois jours ses règles étaient peu abondantes et douloureuses. Elle a subi un traitement au sulfarsénol à la suite de sa première fausse couche.

Son métabolisme basal est actuellement de + 25 p. 100. On lui fait subir un traitement par le lugol, 6 gouttes cinq fois par jour.

Revue le 30 août 1935, l'amélioration est peu sensible; on commence un traitement par la diodotyrosine à raison de deux comprimés par jour.

Revue deux mois après, elle se déclare très améliorée, elle a engraissé de 2 kilos, elle n'a plus d'insomnies ni de crampes, son métabolisme est à + 10 p. 100.

Conclusion : Il s'agit d'une dysthyroïdie dans le sens hyper accompagnée de petits accidents répétés. Le lugol n'ayant pas donné des résultats satisfaisants tout au début de son administration, on était en droit de penser qu'il n'agirait pas davantage par la suite. Deux mois de diodotyrosine ont amené une grosse amélioration.

Observation IV.

Un cas d'intolérance au lugol.

Mlle L... (M.), 22 ans.

A présenté un petit basedow postgrippal, en 1934.

Tachycardie, tremblements peu accusés; le thyroïde est légèrement augmenté de volume. Irritabilité. Règles douloureuses. Métabolisme basal à + 20 p. 100.

On entreprend un traitement par le lugol, qui est bien supporté et amène une diminution des troubles. Supprimé puis repris jusqu'en avril 1935. Apparaît à ce moment-là brusquement une éruption prurigineuse sur le torse et le dos. La malade se plaint de régurgitations acides et de sueurs profuses.

Traitement par la diodotyrosine, 10 centigrammes deux fois par jour.

Revue deux mois après, elle nous dit que son éruption a disparu en quelques jours; les symptômes basedowiens ont rétrocédé. Le corps thyroïde ne paraît pas augmenté de volume, le cœur est normal, les tremblements très légers ne gênent en rien la malade. Son caractère s'est modifié, elle est redevenue normale.

Observation V.

Incidents postopératoires chez une basedowienne.

Mme G..., 57 ans, Caudéran.

A présenté il y a quatre ans un goitre exophtalmique de moyenne intensité caractérisé par une hypertrophie du corps thyroïde avec exophtalmie très marquée : fixité du regard, saillie des globes des deux côtés, amaigrissement rapide, tremblements, troubles du caractère : anxieux, émotif, irascible; tremblement très accusé; pouls rapide et tachyarythmie; métabolisme à + 40 p. 100. Cette affection évolue sans grandes rémissions sous l'influence du traitement iodé jusqu'à février 1935, où la malade consent à se faire opérer. Elle est opérée en deux temps par M. le

Professeur Jeanneney, et le résultat immédiat est, au dire de la malade, « merveilleux ».

Le poids augmente de 5 kilos en un mois.

Le tremblement a disparu.

Les signes oculaires sont très atténués : la fixité du regard et la saillie des globes sont moins importantes.

Le pouls est normal; le cœur bat normalement.

Cet état de bonne santé persiste pendant six mois. C'est alors qu'apparaissent une série de troubles qui consistent en céphalées violentes, en casque de plomb s'installant et disparaissant brusquement. Bouffées de chaleur survenant plusieurs fois par jour. Tachyarythmie qui survient dès que la malade pose le pied par terre et cessant lorsqu'elle s'allonge. Tous les matins, la malade pleure et son nez coule pendant quelques minutes. La ménopause est survenue depuis huit ans. En dehors de ces troubles, jamais de maladie au dire de la patiente.

En examinant cette malade étendue dans son fauteuil, on note que ses traits sont tirés, ses yeux un peu saillants sont mobiles, la paupière clignote et se ferme normalement. Pas de tremblements. Le pouls, régulier, bat à 70. Le cœur est normal. Le réflexe oculo-cardiaque recherché montre une accélération des battements.

On fait lever la malade, qui fait quelques pas. Elle accuse aussitôt des palpitations. Son pouls monte à 90. Les bruits du cœur sont rapides et irréguliers.

La respiration est dyspnéique.

Cet état dure depuis quatre mois, malgré un traitement au lugol et à la spartéine.

On prescrit la diodotyrosine à la dose de 20 centigrammes par jour, et on continue la spartéine.

Après un mois de ce traitement, l'amélioration est nette. Les céphalées sont plus rares et moins violentes. Les bouffées de chaleur ont disparu. Le catarrhe oculo-nasal a disparu. La malade est moins dyspnéique lorsqu'elle marche, mais elle se plaint toujours de palpitations et elle est restée arythmique. Les yeux ont les mêmes caractères. Le réflexe oculo-cardiaque se produit dans le sens d'une accélération.

Conclusion. — Un traitement par la diodotyrosine, pendant un mois, a provoqué une légère amélioration des troubles subjectifs chez une malade présentant des troubles sympathiques consécutifs à une maladie de Basedow.

Observation due à l'obligeance de M. le Docteur Pesme.

Observation VI.

Sur un cas d'exophtalmie.

X... (V.), 51 ans, exerce la profession de menuisier, est soigné et pensionné de guerre pour un syndrome de Basedow fruste. Cet homme, qui, auparavant, n'avait jamais été malade, raconte qu'à la suite des premières émotions de la guerre, en 1915, il avait remarqué que son caractère avait changé. Il était devenu émotif et impressionnable. Il présentait des tremblements, des bouffées de chaleur, des névralgies, de la tachycardie. Ses globes oculaires étaient devenus saillants, le regard fixe. Réformé et pensionné avec le diagnostic de syndrome de Basedow fruste, ce malade, depuis cette époque, a pu exercer son travail de menuisier, normalement, avec cependant des interruptions provoquées par un retour du syndrome, environ tous les cinq ou six mois. Ces poussées passagères duraient huit à dix jours. Elles se manifestaient par des névralgies, des tremblements, de la tachycardie. L'exophtalmie était plus marquée, surtout à droite.

Ce malade, examiné le 10 janvier, raconte qu'en dehors de ces accidents signalés, il n'a jamais été malade. Il ne présente actuellement qu'un tremblement très léger; on ne note pas de goitre; le pouls bat normalement à 70; les bruits du cœur sont normaux; le malade ne se plaint pas de troubles subjectifs. Il est affecté d'une exophtalmie droite importante. Le globe oculaire est très saillant, le regard est fixe, le clignement de la paupière n'est pas marqué, la convergence est très difficile, dans l'occlusion des paupières, qui est un peu ralentie, on voit remonter le globe. L'œil présente du strabisme externe, et le malade accuse de la diplo-

pie. Le réflexe oculo-cardiaque est absent. Nous entreprenons un traitement par la diodotyrosine à raison de 10 centigrammes, deux fois par jour, associée à 15 gouttes de la solution d'yohimbine.

Tel est ce type de malade pour lequel une association diodotyrosine-yohimbine nous paraît particulièrement indiquée. L'administration est trop récente pour juger pleinement de ses effets.

Observation due à l'obligeance de M. le Docteur Hirtz.

Observation VII.

Un état d'hypersympaticotonie amélioré par la diodotyrosine.

Mme C..., 29 ans, vient consulter le 14 janvier 1935. Mariée depuis quatre ans. Une grossesse, un fils vivant bien portant. Réglée normalement depuis l'âge de 10 ans et demi. Règles régulières, indolores, durant six jours. A eu les oreillons dans l'enfance et une paratyphoïde à l'âge de 18 ans. Elle constate que, depuis quelques mois, son caractère s'est modifié. Elle devient pessimiste, peureuse sans raison, très nerveuse, la moindre émotion provoque de la tachycardie et une érythrose immédiate. Elle se plaint de vertiges, et, lorsqu'elle mange, éprouve une sensation de striction à la gorge au passage des aliments.

A l'examen, elle se présente comme une émotive, rougissant brusquement, pupilles dilatées, yeux brillants et humides, ses mouvements sont brusques, elle n'a pas de tremblements. On note une légère hyperplasie thyroïdienne. Tour du cou, 37 centimètres. A l'auscultation, son cœur bat à 110. La tension artérielle montre : Mx, 14; Mn, 4,5; Pe, 9. Présente de la dermographie. Les réflexes pupillaires et tendineux sont vifs.

On donne diodotyrosine à raison de 0,20 par jour pour trois semaines par mois.

Revue le 5 février 1935, elle accuse une amélioration subjective très nette. Son nervosisme a disparu. Elle a un meilleur appétit, car elle ne ressent plus cette striction de la gorge. L'examen la montre plus calme, les yeux n'ont plus le même éclat, les pupilles

sont normales. Le tour de cou est de 37 centimètres sans modification. Le pouls est à 100. Tension artérielle : Mx, 13; Mn, 5; Pe, 10. Les réflexes sont moins vifs.

On continue la diodotyrosine à raison de 0,10 par jour deux semaines par mois.

Conclusion : Amélioration rapide d'un état hypersympathicotonique.

4° *Résumés de quatre observations d'hypersympathicotonies améliorées par la diodotyrosine, dus à l'obligeance de M. le Docteur Hirtz.*

Obs. I (résumée). — Mlle D..., 28 ans.

Maigreur, nervosisme, irritabilité; troubles du sommeil, troubles vaso-moteurs; tachycardie; pouls, 106; appétit très médiocre; constipation; poids, 43 kg. 500; réflexes pupillaires et tendineux très vifs.

On donne 0 g. 20 de diodotyrosine par jour pendant trois semaines. Amélioration rapide; retour à l'appétit normal; diminution de la constipation; diminution de l'intensité des phénomènes vaso-moteurs.

Grande diminution de la tachycardie (pouls, 80); sommeil plus calme; sensation de détente générale. Le poids ne s'est amélioré qu'au troisième mois de traitement, lorsqu'on eut donné chaque mois, pendant quinze jours, de la diodotyrosine suivie de l'absorption pendant quinze jours de 2 grammes par jour d'extrait orchitique.

Obs. II (résumée). — Mlle D... (I.), 19 ans.

Maigreur; crise de tachycardie; troubles vaso-moteurs; migraines de type congestif; nervosisme; coryza spasmodique perpétuel; réflexes pupillaires et tendineux très vifs.

On donne 0 g. 10 de diodotyrosine par jour, quinze jours par mois. Dès le premier mois, les coryzas deviennent moins fréquents, ainsi que les migraines; poids augmenté de 1 kilo. Le troisième mois, tous les signes ont disparu.

Obs. III (résumée). — M..., 35 ans.

Maigreur, nervosisme très marqué, anxiété, sommeil très bref (3 heures), très léger. Ebauche de signes de Chvosteck. Sous l'influence de la diodotyrosine (0 g. 20 par jour) associée au lactate de calcium, le nervosisme a disparu en deux mois. Le sommeil, tout en restant léger, est de sept heures par nuit et entièrement calme; par contre, le poids n'a augmenté que de 1 kilo.

Obs. IV (résumée). — Mlle M... (D.), 16 ans.

Nervosisme; tachycardie (pouls, 96); céphalées fréquentes; oligoménorrhées par insuffisance hypophysaire antérieure; réflexes pupillaires et tendineux très vifs.

On donne 0 gr. 20 de diodotyrosine par jour pendant trois semaines, et, à la suite, 6 injections d'antélobine.

Le nervosisme et la tachycardie ont été améliorés dès la deuxième semaine du traitement, c'est-à-dire avant que la régulation des ovaires par l'hormone gonadotrope ait eu une influence sur le système vaso-sympathique.

Traitement continué deux mois avec la diodotyrosine seulement. Tous les troubles ont disparu.

CONCLUSIONS

I. — La diodotyrosine est un élément iodé, extrait de la glande thyroïde. L'hydrolyse alcaline des protides thyroïdiens donne deux dérivés : la thyroxine, qui est acido-insoluble; la diodotyrosine, qui est acido-soluble.

II. — Expérimentalement, la diodotyrosine a une action trophique générale.

III. — Les auteurs étrangers ont montré l'antagonisme entre thyroxine et diodotyrosine.

IV. — La diodotyrosine s'emploie à la dose de 0,10 à 0,40 par jour.

V. — Elle agit dans les goitres avec hyperthyroïdie et dans toutes les formes de la maladie de Basedow.

VI. — Son action ne peut être considérée comme spécifique, mais, si elle n'est pas curative dans tous les cas, elle est presque toujours palliative, et dans les formes sérieuses elle constitue une excellente préparation à une intervention.

VII. — Son action se caractérise par sa fixité et sa constance.

VIII. — Dans les goitres avec hyperthyroïdie, elle offre un gros avantage sur les solutions iodo-iodurées : celui de permettre de traiter efficacement les malades sans redouter pour eux une basedowification de leur goitre.

IX. — Elle permet d'atteindre les iodo-résistants.

X. — Son action sur les symptômes de la maladie de Basedow porte :

a) sur le métabolisme basal, qu'elle abaisse rapidement, mais qui peut remonter ensuite;

b) sur l'amaigrissement, qu'elle fait rapidement diminuer;

c) sur les tremblements, qu'elle atténue ou supprime;
d) sur l'état psychique et l'émotivité;
e) sur la tachycardie;
f) sur l'exophtalmie : avec inconstance lorsqu'elle est employée seule;
g) sur la diarrhée, parfois, qui accompagne si souvent ces états.

XI. — De plus, son action s'est révélée très efficace dans des troubles relevant pour certains auteurs de dysfonctionnement thyroïdien (hémorragies de la ménopause notamment). Dans cette affection, elle est même employée comme moyen de diagnostic lorsque ses effets sont négatifs.

XII. — Dans les troubles d'hypersympathicotonie qui sont cliniquement indépendants d'une hyperthyroïdie, son rôle régulateur s'est avéré manifeste.

XIII. — Dans les exophtalmies, enfin, que l'on tend à isoler du syndrome basedowien, elle paraît devoir renforcer l'action de l'yohimbine.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
M. CREYX.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 10 février 1936.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Abelin (I.). — Einfluss des Dijodtyrosine auf den hyperthyroetischen Stoffwechsel. *Biochem. Zeitschr.*, 1931, Bd. 233, H. 4-6, S. 483-485.

— Unterdrückung der Grundumsatzerhohung bei Schilddrünsenzufurh. *Die Naturwissenschaften*, 1931, Jgg. 19, H. 36, S. 752-753.

— Diätetische Erfahrungen bei der experimentaellen Hyperthyreose. *Schweiz. Mediz. Wochenschr.*, 1932, Jgg. 62, n° 19. S. 441-443; S. a. *Klin. Wochenschr.*, 1931, Jgg. 10, n° 48, S. 2205 *bis*-2207; *La vie médicale*, 1932, n° 21, 10 nov., p. 1007.

Bereterbide (J. J.) et S. Rosenblatt. — Consideraciones sobre dosificacion de la diiodotyrosina. *El Dia Médico*, 1933, Jgg. 5, n° 47, S. 953 *bis*, 955.

— Dijodtyrosin bei der Behandlung des Hyperthyreoidismua. *El Dia Médico*, 1932, Jgg. 5, n° 20, S. 413 *bis*-416.

Blanchard et Simonnet (S.). — Chimie des dérivés thyroïdiens. *Biologie médicale*, Paris, 1933, n° 5, mai, vol. XXIII, p. 220-239.

Blechmann (G.). — Le goitre en France. Assises nationales de médecine générale française, 4 mars 1934. *Le Concours médical*, Paris, 1934, n° 14, 8 avril, p. 1035-1038.

Blum (J.). — Ueber die Behandlung der Magersucht ohne Schilddrüsenerkrankung mit Dijodtyrosin. *Münchener Med. Wochenschrift*, 1933, n° 37, Jgg. 80, S. 1441-1442.

Boyer (P.). — La pharmacologie et la thérapeutique française en 1932-1933. Thyroxine et thyroïdies. *Le Progrès médical*, Rouzaud, Paris, 1933, n° 47, 25 nov., p. 2006-2015.

Buresch (Annemarie). — Urber die Behandlung der Hyperthyreosen mit Dijodtyrosin. *Münchener medizinischen Wochenschrift*, 1934, n° 9, S. 320.

Burkhard Kommerell. — Ueber die Behandlung des Morbus Basedowii mit Dijodtyrosin. *Münch. Med. Wochenschr.*, 1931, Jgg. 78, n° 33, S. 1386-1389.

Castillo (Enrique B. del). — La Diyodotirosina en el tratamiento del Hipertiroidismo. *Actualidades Médicas*, 1932, Jgg. 2, n° 12.

Chabé (A.). — Le traitement médical de la maladie de Basedow. *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, Bordeaux, 1933, n° 26, 25 juin, p. 402-408.

— Rappel anatomique et physiologique de la glande thyroïde, mécanisme de la sécrétion thyroïdienne et de l'hyperthyroïdie. Classification des goitres. Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux, 16 nov. 1933, in *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, Bordeaux, 1933, n° 51, 17 déc., p. 805-806.

Chotzen (Fritz). — Günstiger Heilverlauf einer Basedow-Psychose unter Behandlung mit Dijodtyrosin. *Klinische Wochenschrift*, 1932, Jgg. 11, n° 13, S. 571. Vereinigung südostdeutscher Neurologen und Psychister in Breslau Sitzung vom 7 Dezember 1931.

— Dijodtyrosinbehandlung der Psychosen bei Basedowscher Krankheit. *Psychiatrisch-Neurologische Wochenschrift*, Jahrg 1933, n° 17.

Comerma (Annette). — La diodotyrosine. Son utilisation dans le traitement des états basedowiens. Thèse de la Faculté de Médecine de Paris, Jouve, édit., Paris, 1934.

Coulon (J.). — L'iodothérapie de la maladie de Basedow. *Le Courrier médical*, Paris, 1933, n° 39, 24 sept., p. 493.

Cuny (L.) et Robert (S.). — Observations sur le dosage de l'iode thyroxinien dans la poudre de glande thyroïde. Travail présenté à la séance du 7 juin 1933 de la Société de pharmacie de Paris, *Journal de pharmacie et de chimie*, Doin, Paris, 1933, n° 6, t. XVIII, 16 sept., p. 233 à 246.

Delcourt-Bernard (E.). — Action immédiate de la diodotyrosine sur le métabolisme basal. Soc. belge de biol., 16 juill. 1932. *C. R. des séances de la Soc. de biol.*, Masson, Paris, 1932, t. CXI, n° 29, 3 oct., p. 155-156.

Delcourt-Bernard (E.). — Etude expérimentale de l'action de la 3,5 diodotyrosine dans le traitement de l'hyperthyroïdie. *Rev. belge des Sc. méd.*, t. VI, n° 1, janv. 1934; *La Presse médicale*, Masson, Paris, 1934, n° 58, 21 juill., p. 143 du supplément.

Elmer (A.-Wladyslaw). — L'action de la diodotyrosine et de l'iode inorganique sur la thyroïde de cobayes soumis à des injections d'hormones phéhypophysaires (thyréostimuline). Soc. de biol. de Lwow, séance du 12 juin 1933, *C. R. des séances de la Soc. de biol.*, Masson, Paris, 1935, t. CXIV, n° 30, p. 343-350.

Harrington (Charles-Robert) et Randall (Sydney Stewert). — Observations on the Iodine-Containing compounds of the thyroïd gland. Isolation of dl-3,5-diodotyrosine (observations sur les composés de la glande thyroïde contenant de l'iode. Isolement de la dl-3,5 diodotyrosine). *Biochemical Journal*, 1929, XXIII, 373-383.

Harvier (P.). — La thérapeutique en 1933. *Paris médical*, Baillière, édit., Paris, 1933, n° 48, 2 déc., p. 437-443.

Hohlweg (H.). — Zun nichtoperativen Therapie des Morbus Basedow. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1934, Jgg. 60, n° 17, S. 638-642.

Jonas (Vratislav). — Die Heilungsaussichten bei Basedow im Stadium kompletter Arrhythmie und Herzinsuffizienz. *Praktichy lékar*, 1934, Jgg. 14, n° 5, s. 125 *bis*-126.

Laroche (Guy) et Klotz (Boris). — La diodotyrosine, son emploi dans le traitement de la maladie de Basedow. *La Presse médicale*, Masson, Paris, 1934, n° 47, 13 juin, p. 955-957.

Le Grand (André). — Psychiatrie et médecine générale. *Journ. des Sc. Méd. de Lille*, Lille, 1933, n° 32, 6 août, p. 105-115.

Maignon (F.). — L'opothérapie. *Recueil de médecine vétérinaire de l'Ecole d'Alfort*, Vigot, Paris, 1934, t. CX, n° 1, janv., p. 11 à 26.

Misske (Bruno) et Sylla (Adolf). — Zur Kreislaufwirkung des Dijodtyrosine bei gesteigerter Schilddrüsentatigkeit unter besonderer Berücksichtigung des Elektrokerdiogramma. *Med. Klinik.*, 1934, Jgg. 30, n° 25, S. 832-835.

Moller (Eggert). — Die medizinische Behandlung der Basedowschen Krankheit im besonderen Himblick auf die Jodbehandlung. *Hospitalstidende*, 1934, Jgg. 77, nos 11 et 12, S. 297-312 et 325-352.

Morhardt. — Synthèse et pharmacologie des hormones et des vitamines. *La Presse médicale*, Masson, Paris, 1932, n° 49, 18 juin, p. 966-969.

Mussio-Fournier (J.-C.), Castiglioni (C.-A.) et Anido (J.-B.). — Œdèmes mous, hypoprotéinémie et anachlorhydrie chez une malade atteinte de goitre exophtalmique. Soc. de neurol. de Paris, séance du 3 mai 1934, *Revue neurologique*, Masson, Paris, 1934, t. 1, n° 5, mai, p. 756-760.

Parade (G.-W.). — Traitement par la diodotyrosine de la fibrillation auriculaire thyrotoxique. *Klin. Wochenschrift*, t. XII, n° 34, 26 août 1933; *La Presse médicale*, Masson, Paris, 1934, n° 7, 24 janv., p. 19-20 du supplément.

— Zur Therapie der achweren Herzinsuffizienz bei Morbus Basedow. *Zeitschrift für Kreislaufforschung*, 1933, Jgg. 25, H. 14, S. 491-501.

Parhon (C.-I), et Ballif (L.). — Syndrome basedowien évoluant vers le myxœdème à la suite du traitement par la diodotyrosine. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 29 avril 1932, *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, Masson, Paris, 1932, n° 15, 9 mai, p. 601-605.

Parturier (G.), et Delerue. — Syndromes hépato-thyroïdiens. *Rev. médico-chir. des mal. du foie, du pancréas et de la rate*, Vigot, Paris, 1934, n° 3, mai-juin, p. 214.

Saïnton. — Les traitements médicaux du goitre exophtalmique. *Les thérapeutiques nouvelles* (Clinique thérapeutique de la Pitié), publiées sous la direction de M. le professeur Rathery, Baillière, Paris, 1934, p. 1-10-15-17.

— Les hyperthyréoses (le traitement médical). *La Méd. gén. franç.*, Paris, 1934, n° 2, févr., p. 54-59-60-67.

— Le goitre en France. Xe Session d'assises médicales de l'Assemblée française de médecine générale, Assises nationales tenues le 4 mars 1934, à l'Hôtel-Dieu de Paris, *La Méd. gén. franç.*, Paris, 1934, n° 3, mars, p. 84-108.

Sainton. — Comment prescrire l'iode dans les goitres. *Le Progrès médical*, Rouzaud, Paris, 1934, n° 20, 19 mai, p. 859-863.

Sainton, Kayser (F.) et Anschel (E.). — Etude de l'élimination de l'iode après ingestion de diodotyrosine. Soc. de biol., séance 20 janv. 1934, *C. R. des séances de la Soc. de biol.*, Masson, Paris, 1934, t. CXV, n° 3, p. 244-247.

Sainton et Simonnet. — Etude des variations de la teneur en iode total et en iode thyroxinien (iode acido-insoluble) après hydrolyse alcaline dans les thyroïdes pathologiques. *Le Progrès médical*, Rouzaud, Paris, 1932, n° 50, 8 déc., p. 2167-2169.

— Recherches expérimentales sur l'action de la diodotyrosine. Soc. de biol., 25 févr. 1933, *C. R. des séances de la Soc. de biol.*, Masson, Paris, 1933, t. CXII, n° 8, 3 mars, p. 773-775.

Schachter. — Réflexions sur les états hyperthyroïdiens et leur traitement. *Arch. médico-chir. de Province*, Tours, 1933, n° 12, déc., p. 403-412.

— Les syndromes hyperthyroïdiens des jeunes gens. Remarques à propos d'une observation. *Arch. médico-chir. de Province*, Tours, 1934, n° 6, juin, p. 212-215.

— Les traitements modernes des états hyperthyroïdiens. *Rev. franç. d'endocrinol.*, Doin, Paris, 1934, n° 4, août, p. 297-316.

Schaeffer (G.). — Le métabolisme de base. Conférence faite le 17 mars 1932, Clinique médicale A, Strasbourg, *Strasbourg médical*, Strasbourg, 1932, n° 29, 15 oct., p. 619 à 625; 25 oct., p. 643 à 649, n° 30.

Schaeffer et Delcourt-Bernard. — Le métabolisme basal. *Le Concours médical*, Paris, 1933, n° 13, 26 mars, p. 912-915.

Schürmeyer (A.) et Wissmann. — Ueber die Wirkung von Dijodtyrosin bei der Behandlung des basedow. *Klinische Wochenschrift*, Berlin, 1932, Jahrg. 11, n° 16, 16 avril, S. 673-676; *La Presse médicale*, Masson, Paris, 1932, n° 64, 10 août, p. 164 du supplément.

Sehrt (E.). — Neuere Feststellungen bei der Basedowschen Krankheit und den Klimakterischen Beschwerden des Weibes nowie über die Behandlung beider Zustände mit Diiodotyrosin, *Medizinische Klinik*, Berlin, 1933, n° 48.

Sendrail (Marcel). — L'étude des tests dans les syndromes basedowiens et para-basedowiens. *Journ. méd. franç.*, A. Poinat, Paris, 1934, t. XXIII, n° 3, mars, p. 101-108.

Steinit (Ernst) et Thau (Ernö). — Ueber die Behandlung des Morbus Basedow mit Dijodtyrosin. *Deutsche Medizinische Wochenschr.*, Leipzig, 1932, n° 51, S. 1996.

Snapper (I.). — Over de behandlung van basedowpatienten mit dijodtyrosin. *Geneeskundige Gids*, 1932, Jgg. 10, n° 40, S. 957-962.

Takuji Shionoya. — Die behandlung der Basedow'schen Krankheit mit Dijodtyrosin. *Jikken Iho*, Bd. 20, n° 230, S. 260-261, 1933.

Vassiliadis (H.). — Le traitement médical associé au traitement par irradiations dans la maladie de Basedow. Congrès pour l'avancement des sciences, Bruxelles, 26 juill. 1932, *Journ. belge de radiol.*, 1932, H. 6.

Wahl (Maurice). — La diodotyrosine en neuro-psychiatrie infantile. I^er^ Congrès français de thérapeutique, Paris, 23-25 oct. 1933, livre édité par Doin, Paris, 1933, p. 109-450-453; *Journal des Praticiens*, Paris, 1933, n° 51, 23 déc., p. 2730-2742; *Paris médical*, Baillière, Paris, 1933, n° 52, 30 déc., p. 573-576.

Weil (Mathieu-Pierre) et Langlois (Louis). — Les maladies de la nutrition et le rhumatisme. *Le Monde médical*, Paris, 1933, n° 825, 1^er^-15 mars, p. 258-281.

Zimmermann (O.). — Uber den Einflub des Dijodtyrosins auf Hyperthyreosen. *Medizinische Klinik*, Berlin, 1933, n° 3.

19.468. — Bordeaux, Imprim. Delmas, Chapon, Gounouilhou, 6, place St-Christoly. — 1936.